Aus dem Pharmakologischen Universitäts-Institut.
Direktor: Prof. Dr. Keeser.

Unterſuchungen

über den

Magneſiumſtoffwechſel.

Inaugural-Diſſertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

ALEXANDER LEUTHIER

aus Dresden

Dresden
Blockhausdruckerei
1932

Referent; Prof. Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Theoretischer Teil.

Die biologische Bedeutung des Mg ist noch wenig geklärt. Es ist noch nicht viel bekannt über die Rolle, die dieses Element bei den physiologischen und pathologischen Stoffwechselvorgängen im Organismus spielt. Im Gegensatz zum Ca, dessen Bedeutung für den Stoffwechsel man bereits recht eingehend untersucht hat, liegen verhältnismäßig wenig Untersuchungen über den Magnesiumstoffwechsel vor. Im folgenden soll der Versuch gemacht werden, eine Übersicht über die Magnesiumforschung der letzten Jahre, geordnet nach bestimmten Gesichtspunkten, zu geben.

1. Die Verteilung des Mg im Organismus.

Nach der von Javillier (1) angegebenen Tabelle fand man folgende Magnesiumwerte beim Menschen:

	in mg pro 100 g Frischsubstanz
Muskel	21,58 mg Mg
Niere	20,80 „ „
Leber	17,61 „ „
Herz	17,48 „ „
Knochen	17,48 „ „
Rippenknorpel	17,48 „ „
Pankreas	16,88 „ „
Milz	14,23 „ „
Gehirn	6—14 „ „
Schilddrüse	9,65 „ „
Darm	7,41 „ „
Hoden	5,5—9,5 mg Mg
Haar	5,5—9,5 „ „
Erythrozyten	5,5—9,5 „ „
Serum	5,5—9,5 „ „
Lymphe	1,2 mg Mg
Liquor	1,2 „ „
Sekrete	1,2 „ „

Die Werte stimmen mit den von Heubner (2) für die genannten Organe angegebenen Zahlen, die unabhängig von die-

ser Tabelle gefunden wurden, überein. Die Serumwerte werden nicht angegeben, dagegen stellt Heubner (3) fest, daß die Blutflüssigkeit ca. 2,5 mg % Mg enthalte; nach Rona (4) sind es 2—3 mg %. Die beiden letztangeführten Zahlen weichen von denen Javilliers ab; dies ist vielleicht auf die Bestimmungsmethoden für Mg zurückzuführen, die erst in neuerer Zeit größere Genauigkeit ermöglichten.

Bei Heubner (3) wird angeführt, daß Hunger, Schwangerschaft und Geburt kaum Einfluß auf den Mg-Wert der Blutflüssigkeit haben; ein Unterschied bei Kindern und Frauen konnte nicht festgestellt werden.

Delbet (5) hat nachgewiesen, daß im Alter der Mg-Gehalt im Gehirn und in den Hoden abnimmt. Pavia (6) konnte dies am Blutserum feststellen.

2. Verhalten des Mg bei pathologischen Zuständen.

Bei Hypertonikern wurden von Weil (7) gelegentlich, jedoch nicht immer, erhöhte Werte gefunden.

Pavia (6) fand bei Spasmophilie vermindertes Blutmagnesium, das durch den Einfluß ultravioletter Strahlen wieder normal wurde. Cohen (8) konnte bei einem Fall von syphilitischer Spinalparalyse zeigen, daß das Mg im Serum auf 6,27 mg % erhöht, im Liquor dagegen normal war.

Einen Zuwachs von 30 % beobachtete Watchorn (9) im Serum bei Nephritis und syphilitischer Iritis.

Über einen Fall von Arteriosklerose mit vermindertem Blut-Mg berichtete Guillaumin (10). Er untersuchte die Mg-Ausscheidung im Harn, die bei mit gemischter Kost ernährten gesunden Personen erhebliche Schwankungen zeigte, die denen der N-Ausscheidung parallel gingen, so daß also für die Quotienten Mg/N konstante Werte gefunden wurden. Es zeigte sich nun, daß bei Infektionskrankheiten, Asthenien, Psychosen (Depressionen, Melancholie) dieser Quotient deutlich herabgesetzt war.

Kallinikowa (11) gibt an, daß er bei „psychoneurotischen" Kindern keine Veränderung des Blut-Mg feststellen konnte.

Mit diesen wenigen Angaben, deren Befunde zum Teil nur an Einzelfällen erhoben wurden, ist nicht allzuviel anzufangen.

Auffallend ist die Erhöhung des Mg-Spiegels im Blute bei syphilitischen Erkrankungen.

3. Neuere Ergebnisse über die Pharmakologie der Mg-Salze.

In mancher Hinsicht entfalten Mg- Salze eine hemmende Wirkung; so konnten La Barre und Hartog (12) zeigen, daß die kontrahierende Wirkung von Bariumchlorid, Acetylcholin, Histamin oder Pilocarpin auf den isolierten Darm durch $MgSo_4$- oder $MgCl_2$-Lösungen verhindert bezw. aufgehoben wurde.

Wodon (13), der dieselben Versuche am isolierten Uterus vornahm, kam zu dem gleichen Ergebnis.

Popow (14) zeigte bei Versuchen am Hund die hemmende Wirkung von $MgCl_2$-Injektionen auf die Speichelsekretion.

Scaffide (15) berichtet über Senkung des Blutdruckes durch Mg-Salz-Injektion, ohne daß eine besondere Wirkung auf das Herz eintrat.

Eine lähmende Wirkung der Mg-Salze auf das Zentralnervensystem konnte Simon (16) durch seine Untersuchungen nachweisen; an der freigelegten Großhirnrinde des Hundes ließ sich durch Auftupfen von Mg-Salzlösungen die elektrische Erregbarkeit der motorischen Rindenfelder abschwächen. Außerdem ließ sich ein hemmender Einfluß der Mg-Salze auf die Wirkung zentral angreifender Krampfgifte (Strychnin, Thebain, Cocain, Hexeton, Hydrochinon usw.) nachweisen.

4. Therapeutische Wirkungen der Mg-Salze.

Allgemein bekannt ist die Wirkung des $MgSO_4$ als salinisches Abführmittel sowie die der Magnesia usta gegen Zustände von Superacidität. Mit Erfolg werden die Mg-Salze bei Wundstarrkrampf, ferner auch bei eclamptischen Krämpfen injiziert (17), da das Mg curareähnlich wirkt, d. h. die peripheren motorischen Nervenendigungen lähmt. Auch Wiki (18) konnte das durch seine Beobachtungen am Kaninchen bestätigen: bei Reizung des Ischiadicus kam es bei Äthernarkose zu der üblichen Muskelzuckung, die trotz stärkster Faradisation dieses Nerven nach intraarterieller Injektion von 5%iger $MgSO_4$-Lösung nicht auftrat. Hierbei weist Wiki auch auf klinische Untersuchungen

hin, bei denen es gelang, bei Tetanuskranken durch Mg-Behandlung Besserung zu erzielen, ohne daß cerebrale Symptome (Narkose, Bewußtseinstrübung) auftraten.

Lieben (19) konnte bei größeren Haustieren (Rind, Schaf) durch rectale Applikation geringer Mg-Dosen eine Narkose herbeiführen.

Begünstigend auf den Vorgang der Epitheldegeneration bei Wunden, die nicht örtlich behandelt wurden, wirkt nach Amorosi (20) die Injektion von 1%iger $MgCl_2$-Lösung, wobei Mg den Zellen einen gewissen „Nährstoff" liefern soll.

Eine entzündungswidrige Wirkung schreibt Lebdusca (21) dem kolloidalen $Mg(OH)_2$ zu: bei Kaninchen wird durch Senföl eine Entzündung gesetzt, die durch Injektion der genannten Lösung bereits nach einer Stunde abgeschwächt wird. Außerdem soll nach dem gleichen Verfasser die Phagocytose durch Zusatz von kolloidalem $Mg(OH)_2$ und Natriumthiosulfat beträchtlich gesteigert werden.

Surmont (22) wies in klinischen Versuchen nach, daß salicylsaures Mg galletreibende und gallenblasenkontrahierende Wirkung besitzt, eine Wirkung, die indessen wohl der Salicylsäure und nicht dem Mg zugeschrieben werden muß. Die schützende Wirkung von Mg-Salzen bei Serumanaphylaxie demonstrierten La Barre und Wodon (23).

Mayeda (24) berichtet ebenfalls, daß man eine 3%ige Chlormagnesiumlösung als Antianaphylaktikum verwenden kann, wenn sie 30 Minuten vor der Reinjektion gegeben wird.

Daß Magnesiumchlorid eine Herabsetzung der Körperwärme verursacht, konnten Barbour und Winter (25) an Kaninchen zeigen, bei denen durch Heuinfus Fieber erzeugt wurde.

Pribyl (26) stellte fest, daß durch Gifte experimentell verursachte Leber- und Nierenschädigungen mittels kolloidalem $Mg(OH)_2$ therapeutisch beeinflußt wurden.

Delbet und Palios (27) berichten über eine Präventivwirkung des Mg bei avitaminotischen Zuständen, was sie aus ihren Tierversuchen schließen zu können glauben.

Wenner (28) konnte durch seine Untersuchungen an parathyreoidektomierten Hunden darlegen, daß durch per os verabreichte 5%ige Magnesium-Laktatlösung der Ausbruch einer Tetanie verhindert wird. Er nimmt an, daß das Mg bei der Tetanie nicht als solches wirkt, sondern nur infolge Verhin-

derung einer Senkung des Serumkalkspiegels. Luckhardt, Waud und Brannon (29) hatten dieselben Erfolge bei Verabreichung von $MgCl_2$.

Schließlich seien die Versuche der therapeutischen Beeinflussung des Carcinoms durch Mg-Salze erwähnt, worüber Javillier (1) schreibt: 1923 berichteten Reding und Dustin über einen günstigen Einfluß intramuskulärer Injektion von $MgSO_4$ auf Recidive und Carcinommetastasen. Delbet stellte eine Theorie über den Zusammenhang zwischen Mangel des Organismus an Mg und Häufigkeit des Krebses auf. Er beobachtete, daß nach statistischen Erhebungen an Orten mit hohem Mg-Gehalt des Kochsalzes die Mortalität bei Carcinom sehr gering war, während da, wo das Salz Mgfrei war, Krebs als Todesursache eine größere Rolle spielte (30).

Delbet und Palios (31) beobachteten nun folgendes: wenn sie sterilisierte Kieselsteinchen in die Gallenblase von Meerschweinchen brachten, entstanden dort epitheliale Wucherungen; dagegen fehlten sie bei Tieren, die mit Mg-Salzen vorbehandelt waren. Weiterhin fanden sie einen Einfluß der Halogensalze des Mg auf die Entwicklung experimentell übertragener Mäusetumoren. Es kam zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums. Nach operativer Entfernung der Geschwulst traten nach dem Bericht dieser Autoren bei den mit Mg vorbehandelten Tieren keine Recidive auf im Gegensatz zu den nicht behandelten. Auf Grund dieser Befunde empfehlen Delbet und Palios, bei krebskranken Menschen vor der Operation größere Mengen von Mg zu verabreichen, um Recidiven vorzubeugen. Daß der Mg-Stoffwechsel in irgendeinem mittelbaren oder unmittelbaren Zusammenhang zum Carcinom steht, erscheint nach diesen Befunden nicht ausgeschlossen. Für die Richtigkeit dieser Annahme würde auch die erwähnte Mg-Verarmung gewisser Organe und des Blutes im Alter sprechen, aus der sich die Disposition des höheren Alters zum Carcinom erklären würde. Es muß diese Frage allerdings noch weiter in verschiedener Richtung untersucht werden, z. B. in der, ob tatsächlich Unterschiede im Mg-Gehalt der Organe von Gesunden und Krebskranken bestehen. Delbet behauptet, daß sich der Mensch gegenwärtig in einem Zustand von Mg-Mangel befindet, für den Delbet drei Faktoren verantwortlich macht: die Verwendung des Mg-armen weißen Kochsalzes; der Gebrauch von

Brot, das aus Mehlen, die wenig Mg enthalten, hergestellt wird (im Mehl finden sich nämlich nur noch 14% Mg von dem Gesamt-Mg-Gehalt der Getreidekörner); schließlich Genuß von pflanzlichen Nahrungsmitteln, die weniger Mg-haltig sind entsprechend der Mg-Verarmung der kultivierten Erden. Auch Guillaumin (10) ist der Ansicht, daß die moderne Ernährungsweise das Mg-Bedürfnis des Organismus nicht befriedigt. Demnach besteht eine Prophylaxe des Carcinoms in täglichem Zusatz von Mg-Salzen zur Nahrung.

5. Toxikologie der Mg-Salze.

Nach Cervinca (32) äußert sich die akute Mg-Vergiftung bei Hunden durch Blutdrucksenkung mit folgender Herz- und Atemlähmung. Beim Kaninchen kam es zu erheblicher Blutdrucksenkung mit Pulsverlangsamung. Die Tiere gingen an Erstickung zugrunde, wahrscheinlich als Folge einer Lähmung des zirkulatorischen Apparates. Bei hohen Mg-Dosen trat eine toxische Beeinflussung des Gehirnes auf, die sich in klonischen und tonischen Krämpfen sowie in Temperaturabfall äußerte. Chronische Mg-Vergiftung verursachte zunehmende Entkräftung, begleitet von Diarrhoe und Gewichtsabnahme. Autoptisch zeigte sich akute Nephritis und Enteritis.

6. Die Bedeutung des Mg für die Pflanze.

Nach den Untersuchungen von Willstätter ist das Mg ein wichtiger Baustein des Chlorophylls (1), was auch Guillaumin (10) angibt. Dementsprechend kommt es bei einer Steigerung der Mg-Konzentration in der Pflanzennährlösung, wie Zajceva (33) berichtet, zu einer erhöhten Chlorophyllproduktion.

Anderseits konnten Garner (34) und seine Mitarbeiter zeigen, daß bei Außerachtlassung der Mg-Düngung die Blätter des Tabakes weniger grün waren, also die Symptome einer bestehenden Chlorose zeigten.

Auch Guillaumin (10) glaubt, daß das normale Wachstum der Pflanzen an die Anwesenheit von Mg gebunden ist.

Javillier (1) bezeichnet das Mg als einen Katalysator, der eine ganze Reihe von Aufbaureaktionen zur Auslösung bringt, und stellt es an Wichtigkeit dem Kohlenstoffe gleich.

Jedenfalls spielt das Magnesium auch in der Pflanzenphysiologie eine bedeutende Rolle.

7. Beziehungen zwischen Mg und Ca.

Nach Bečka (35) besteht zwischen Mg und Ca ein enger, sogar zahlenmäßig faßbarer Zusammenhang, wobei Mg den Ca-Stoffwechsel regulieren soll. Man kann durch Verabreichung verschiedener resorbierbarer Mg-Salze eine bestimmte Menge von Ca im Organismus fixieren oder verdrängen. Bei der Resorption aus der Nahrung sowie bei der Ausscheidung aus dem Körper folgt Ca in großem Überschuß (10 : 1) dem Mg. Bečka gelang es, durch parenterale Zufuhr von kolloidalem $Mg(OH)_2$ bei Osteomalacie von Tieren eine Erhöhung der Kalkretention zu erzielen, die mit einem auffallend raschen therapeutischen Erfolg parallel ging.

Zwischen den genannten Kationen besteht im allgemeinen ein ausgesprochener Antagonismus. Wenn man ein Herz durch große Dosen von Mg so zum Stillstand gebracht hat, daß auch seine elektrische Erregbarkeit verloren gegangen ist, kann man die Wirkung des Mg durch Ca aufheben, so daß das Herz von neuem zu schlagen beginnt (36). Es gelang Rozen (37), die Hungerkontraktion des Magens, die durch Magnesium gehemmt wurde, durch Gaben von Ca-Salzen wieder auszulösen.

Ferner wird nach di Macco (38) der durch Mg-Injektion verursachte Abfall des Blutdruckes durch $CaCl_2$ aufgehoben.

Wiki (18) erzielte durch Injektion von Calcium-Gluconat ein Verschwinden der peripheren curareartigen Wirkung des Mg.

Meltzer und Auer (39), die Entdecker der Mg-Narkose, berichten, daß die Mg-Narkose und die übrigen durch Mg gesetzten Vergiftungssymptome durch Ca-Salze rückgängig gemacht werden können, und sind der Meinung, dies beruhe darauf, daß das Ionengleichgewicht durch Ca wieder hergestellt wird, was durch Vermehrung der Mg-Ionen gestört war.

Nach Koeppen (40) kann die durch $MgCl_2$ hervorgerufene Atemlähmung bei Kaninchen durch Injektion von $CaCl_2$ aufgehoben und umgekehrt die durch Ca-Verabreichung herabgesetzte Atmung durch Mg gebessert werden.

Weiter sei noch die Untersuchung von Syollema (41) und seinen Mitarbeitern über „antagonistische Herzwirkung von Ca und Mg" erwähnt: Während nach Injektion von $CaCl_2$ bei etwa 50% der Versuchstiere beträchtliche Arhythmien auftraten, wurden nach Verabreichung von Ca-Mg-Mischungen nur bei etwa 20% der Tiere deutliche Arhythmien ausgelöst. Die Autoren sind der Ansicht, daß ohne elektrocardiographische und weitere pharmakologische Beobachtungen der festgestellte Ca-Mg-Antagonismus nicht geklärt werden kann.

Schließlich berichtet György (42), daß nach Versuchen von Weiser wachsende Schweine bei Fütterung mit Mais, der viel Mg und Phosphor, jedoch wenig Ca enthält, reichlich Ca und auch etwas Phosphate verloren, aber viel Mg ansetzten.

Zulage von Calciumcarbonat zu dem gleichen Futter bewirkte Retention von Ca und Phosphaten, sowie gleichzeitig starken Rückgang des Mg-Ansatzes.

Es bestehen jedoch nicht nur Beziehungen von Ca und Mg im antagonistischen, sondern auch im synergistischen Sinne, wie z. B. Cabitto (43) durch seine Untersuchungen am Straubschen Froschherzpräparat zeigen konnte, nach denen Mg hinsichtlich der Wirkung auf das Froschherz Ca weitgehend, jedoch nicht vollständig, ersetzen kann.

Warum Mg und Ca bald in antagonistischem, bald in synergistischem Sinne wirksam sind, konnte bisher noch nicht einwandfrei geklärt werden.

Da Mg und Ca pharmakologisch in engen wechselseitigen Beziehungen stehen, wurden bei den folgenden Versuchen die Ca-Werte ebenso wie die Mg-Werte bestimmt.

Experimenteller Teil.

Die nachstehenden Untersuchungen wurden an Kaninchen ausgeführt. Die Bestimmung von Mg und Ca erfolgte im Serum. Das Blut wurde den Ohrvenen entnommen. Zu je einer Blutuntersuchung wurden verwendet:

zur Mg-Bestimmung: 1 ccm Serum,

zur Ca-Bestimmung: 1 bzw. 2 ccm Serum.

Die Angabe der Werte erfolgt in mg pro 100 ccm Serum

(mg %) und gilt nur für Tiere, die 12 Stunden nicht gefüttert wurden. Dieser Wert wird als Nüchternwert bezeichnet.

Die Tiere zeigen nämlich während der Fütterung beträchtliche Schwankungen ihres Mg- und Ca-Spiegels im Serum, während dies bei 12 Stunden lang nicht gefütterten Tieren nicht der Fall ist.

Die unter diesen Bedingungen erhaltenen Werte betragen im Kaninchenserum:

2,5— 3,0 mg % Mg,
12,0—13,0 mg % Ca.

Methodik der Mg- und Ca-Bestimmung:

Die Mg-Bestimmung erfolgte nach Bečka (44). Zur Ausführung dieser Bestimmung werden benötigt:

1. $MgSO_4$-Lösung in einer Konzentration, daß 1 ccm 0,01 mg Mg enthält.
2. 2 n NaOH.
3. eine alkoholische Lösung von Titangelb.
4. 0,5%ige Lösung von dialysiertem Agar.

Die Dialyse wird ausgeführt, indem man den Agar 2mal 24 Stunden in 0,1%ige Schwefelsäure bei 40° Celsius bringt. Die Dialyse ist erforderlich, da Agar magnesiumhaltig ist.

Der Zusatz von Agarlösung, die vor ihrem Gebrauch auf 40° erwärmt wird, hat den Zweck, einen Ausfall des Farbstoffes zu verhindern.

Nunmehr werden Vergleichslösungen hergestellt, indem in eine Reihe von Reagenzgläsern

0,5 ccm NaOH,
je 2 Tropfen Titangelb, und
je 0,2 ccm Agarlösung

eingebracht werden. Darauf werden die unter 1. genannte Mg-Lösung sowie H_2O in folgenden Mengen den einzelnen Reagenzgläsern zugesetzt:

	I	II	III	IV	V	VI	
Mg-Lösung	0.0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	ccm
H_2O	2,0	1,9	1,8	1,7	1,6	1,5	ccm

Es enthalten somit an Mg die Lösung:

I 0 γg
II 1 γg
III 2 γg
IV 3 γg
V 4 γg
VI 5 γg

Hierbei wird eine Farbenskala erhalten, in der man alle Farbtöne von Gelb bis Violettrot leicht auseinanderhalten kann. Beim Vergleichen dieser Standardlösungen mit den zu untersuchenden Lösungen können noch Unterschiede von 0,5 γg Mg erkannt werden, was für die große Genauigkeit dieser Methode spricht.

Die Vergleichslösungen müssen nach 48 Stunden frisch hergestellt werden, da die Farbtöne allmählich aufhellen und dann nicht mehr zu gebrauchen sind.

Mg-Bestimmung im Serum:

Die Enteiweißung erfolgte nach der von Fiske angegebenen Methode:

4 ccm einer 10%igen Trichloressigsäurelösung werden in einen Erlenmeyerkolben eingegeben, unter Umschütteln wurde 1 ccm Serum hinzugefügt, gut durchgeschüttelt, dann durch ein aschefreies Filter filtriert. 1 ccm Filtrat entspricht dann 0,2 ccm Serum.

Zur Mg-Bestimmung im Serum wurden verwendet:

0,5 ccm Filtrat (= 0,1 ccm Serum),
0,3 ccm NaOH zur Neutralisation des sauren Filtrates,
1,2 ccm H_2O,
3 Tropfen Titangelb,
0,5 ccm NaOH,
0,2 ccm Agarlösung.

Darauf erfolgte Vergleich mit den Standardlösungen.

Der gefundene Wert wurde mit 1000 multipliziert, da die Bestimmung in 0,1 ccm Serum (= 0,5 ccm Filtrat) erfolgte. Der nunmehr gefundene Wert gibt den Gehalt an Mg für 100 ccm Serum in mg % an.

Die Ca-Bestimmung im Serum erfolgte nach Kramer und Tisdall (45).

Literaturangaben über den Mg-Gehalt des Serums bei Kaninchen wurden nicht gefunden. Das menschliche Serum enthält nach Heubner (3) 2,5 mg %. Beim Kaninchen fand Nothmann (46) im Blut 11,9 mg %. Wir fanden im Serum von Kaninchen, die 12 Stunden lang nüchtern waren, 2,5 bis 3,0 mg % Mg. Vielleicht ist dieser „Nüchternwert" höher als der eigentliche Nüchternwert der Kaninchen; die Ursache könnte eine Bluteindickung während der Fütterungspause sein, da die Kaninchen von dem ihnen gereichten Wasser nicht tranken.

Schließlich sei erwähnt, daß im folgenden für jede der untersuchten Substanzen der besseren Übersichtlichkeit wegen jeweils nur ein Beispiel mitgeteilt wird, daß jedoch die Versuche wiederholt ausgeführt und hierbei grundsätzlich übereinstimmende Ergebnisse erhalten wurden. Des weiteren untersuchten wir mit Rücksicht auf unsere noch lückenhaften Kenntnisse über den Magnesiumstoffwechsel eine verhältnismäßig große Anzahl von Stoffen, um zunächst einmal einen Überblick zu gewinnen. Bei diesem Vorgehen mußte darauf verzichtet werden, interessante Fragen weiter zu verfolgen, die sich aus unseren orientierten Versuchen ergaben.

Epithelkörperchenhormon.

Einem Kaninchen wurde 1 ccm (= 30 Collip-Einheiten) Paratotal (Labopharma Dr. Laboschin) intravenös injiziert.

Gefundene Werte:

	I	II	III
Mg in mg %	2,5	3,5	2,5
Ca in mg %	13,0	14,4	14,4

I Nüchternwert
II 2 Stunden nach der Injektion
III 6 Stunden nach der Injektion

Es zeigte sich somit ein Ansteigen des Mg- und Ca-Spiegels im Serum. Während jedoch das Mg nach 6 Stunden zum Ausgangswert zurückkehrte, blieb Ca weiterhin erhöht.

Durch Zufuhr von Paratotal wurde in unseren Versuchen künstlich ein Zustand geschaffen, der einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen entspricht. Hierbei fanden wir Ca und Mg im Serum erhöht. Beim Fehlen dieses Hormons im Organismus

stellten Beznak (47) (bei parathyreopriver Tetanie) nebst einigen anderen Autoren verminderte Ca-Werte im Blute fest. Beznak gibt an, daß infolge Fehlens des Hormones das Ca aus dem Blute schwindet, um sich in den Knochen abzulagern. Der Mg-Gehalt des Blutes wurde nicht bestimmt.

Sollte es nun gelingen, zu zeigen, daß auch das Mg bei diesem Krankheitsbilde vermindert ist, was auf Grund der engen Beziehungen zwischen Ca und Mg im Stoffwechsel angenommen werden kann, so könnte man hieraus schließen, daß nicht nur der Ca-, sondern auch der Mg-Stoffwechsel von den Epithelkörperchen gesteuert wird.

Herxheimer (48) gibt an, daß die Wirkung des Epithelkörperchenhormons auf dem Nervenwege über die vegetativen Nervenzentren erfolge; er ist der Meinung, daß die fast augenblicklich einsetzende Wirkung des Parathormons auf den Kalkstoffwechsel zu dieser Deutung der Wirkung zwinge.

In Übereinstimmung mit unseren Versuchen fand auch Scholz (49) einen Anstieg des Mg- und Ca-Spiegels nach Injektion von 300 Einheiten Paratotal bei Hunden.

Desgleichen stellte Nothmann (46) Versuche mit Paratotal an (150 Einheiten) und erhielt bereits nach ½ bis 1 Stunde das Maximum der Steigerung des Ca-Spiegels, der bereits in 3 Stunden zur Norm zurückkehrte. Mg wurde nicht untersucht.

Vielleicht bewirkte die von uns angewandte kleinere Dosis (30 Einheiten) ein langsameres Ansteigen und Absinken des Ca. Hierfür spricht auch die Angabe Herxheimers (48), daß die Hormonmenge sowohl die Höhe des Kalkspiegels wie auch die Geschwindigkeit der Änderungen des Mineralgehaltes im Blut bestimmt. Die von Scholz und Nothmann gefundenen Werte für Ca lagen jedoch trotz ihrer viel größeren Dosen (300 bzw. 150 Einheiten) nicht höher als unsere mit 30 Einheiten erhaltenen.

Epiglandol.

Bei einem 2240 g schweren Tier wurden 3 ccm Epiglandol (Chem. Werke Grenznach A.-G.) (= 0,6 g Organsubstanz) subkutan injiziert.

	I	II	III
Mg in mg %	3,0	4,5	3,0
Ca in mg %	12,0	12,5	12,0

I Nüchternwert
II 2 Stunden nach der Injektion
III 6 Stunden nach der Injektion.

Nach 2 Stunden fanden wir die Mg- und Ca-Werte im Serum erhöht, nach 6 Stunden waren beide Werte zur Norm zurückgekehrt.

Das Hormon der Epiphyse scheint besonders auf den Mg-Stoffwechsel einzuwirken. Es trat eine Erhöhung um 50% auf.

Da Epiglandol ebenso wie ein Teil der anderen untersuchten Hormonpräparate körperfremdes Eiweiß enthält und durch dieses möglicherweise die Ca- und Mg-Werte beeinflußt werden könnten, wurden Versuche mit subkutaner Injektion von 0,5 ccm sterilisierter Milch ausgeführt. Hierbei wurden Veränderungen der Ca- und Mg-Werte im Serum nicht gefunden.

Thyroxin.

Ein Kaninchen von 2050 g erhielt täglich 3 Thyreoid-Dispert-Tabletten (Krause Medico-Gesellschaft). 1 Tablette enthält 10 Einheiten Thyroxin. Das Präparat wurde zunächst 8 Tage lang verabreicht, am 9. Tage wurde die erste Blutuntersuchung vorgenommen. Dann bekam das Tier weitere 3 Tage die Tabletten in der angegebenen Menge; am 13. Tage wurde das Blut wiederum untersucht.

	I	II
Mg in mg %	2,5	2,5
Ca in mg %	15,3	12,8

I am 9. Tage
II am 13. Tage.

Der Mg-Spiegel im Serum zeigte hierbei normale Werte. Ca war besonders am 9. Tage gesteigert. Vielleicht liegen hinsichtlich des Angriffspunktes des Thyroxins ähnliche Verhältnisse vor, wie sie Herxheimer (l. c.) bei der Parathyreoidea angenommen hat. Schittenhelm und Eisler (50) sahen eine Veränderung des Ca-Umsatzes nach Thyroxinzufuhr, die sich in einer erhöhten Ausscheidung durch Stuhl und Urin äußerte. Nach unseren Versuchen scheint Thyroxin nicht den Mg-Stoffwechsel, sondern nur den Ca-Stoffwechsel zu beeinflussen.

Vigantol.

Vier Tage lang wurden einem Kaninchen von 2200 g Gewicht täglich 2mal 10 Tropfen Vigantol (Merck, standardisiertes D-Vitamin, 1 ccm = ca. 25 Tropfen = 50 klin. Einheiten) per os verabreicht; am 5. Tage erfolgte die erste Blutuntersuchung. Vom 6. bis 9. Tage wurde weiterhin Vigantol gegeben, am 10. Tage wurde die zweite Blutuntersuchung vorgenommen, vom 11. bis 15. Tage wurde das Mittel abgesetzt, am 16. Tage erfolgte die dritte Blutuntersuchung.

	I	II	III
Mg in mg %	3,0	2,5	4,0
Ca in mg %	23,2	14,4	15,4

I. am 5. Tage
II. am 10. Tage
III. am 16. Tage.

Bei der ersten Blutuntersuchung am 5. Tage fanden wir sowohl die Werte für Mg als auch diejenigen für Ca — letztere in stärkerem Grade — erhöht. Am 10. Tage war Ca fast bis zur Norm abgesunken, Mg zeigte wieder Normalwert. Am 16. Tage war Ca noch leicht erhöht, Mg war wieder angestiegen, und zwar noch stärker als am 5. Tage.

Die Nachwirkung des Vigantols scheint sich somit besonders auf den Mg-Stoffwechsel zu erstrecken. Ein Ansteigen des Ca-Spiegels wurde bereits von verschiedenen Autoren beobachtet. So berichtet Lasch (51), daß durch perorale Verabreichung von bestrahltem Ergosterin eine deutliche, mehr oder weniger starke Vermehrung des Serumcalciums beim Menschen eintritt. Weiterhin schreibt Heubner (52), daß man bei Behandlung kranker oder gesunder Menschen und Tiere mit bestrahltem Ergosterin einen Anstieg des Serumkalkes feststellen kann; besonders zeigten dies die Versuche von Demole und Fromherz an Hunden, bei denen ein Anstieg des Ca bis 20 mg % beobachtet wurde, ein Befund, den Thaeker (53) bestätigen konnte. Auch bei Kaninchen fanden Demole und Fromherz (54) nach einmaligen Dosen von 10 mg Vigantol/kg regelmäßig gesteigerte Ca-Werte; das gleiche beobachtete Frazetto (55) bei Meerschweinchen.

Natriumcitrat.

Ein Kaninchen von 2010 g Gewicht erhielt intravenös 2 ccm einer 4%igen Natriumcitratlösung/kg.

	I	II	III	IV	V	VI
Mg in mg %	3,0	3,5	4,0	2,0	2,5	3,0
Ca in mg %	13,0	13,0	12,8	14,0	14,0	12,0

I Nüchternwert
II 30 Minuten nach der Injektion
III 2 Stunden nach der Injektion
IV 6 Stunden nach der Injektion
V 12 Stunden nach der Injektion
VI 18 Stunden nach der Injektion.

Hiernach traten starke Schwankungen sowohl des Ca- wie auch des Mg-Wertes im Serum auf. Auffallend ist, daß nach 2 Stunden der Mg-Wert erhöht und der Ca-Wert gefallen war, während nach 6 Stunden Ca erhöht und Mg vermindert war. Während dann Mg nach 18 Stunden wieder einen Normalwert zeigte, war der Ca-Stoffwechsel noch nicht zur Ruhe gekommen.

Ein Absinken des Ca-Gehaltes im Blute nach Injektion von Natriumcitrat konnten v. Miculicz und Keeser (56) feststellen; sie meinen, daß das Citrat vielleicht die freien Ca-Ionen des Blutes beschlagnahmt, jedoch nicht — wie das Oxalat — das organisch gebundene Ca; für diese Wirkungsart spricht, daß Natriumcitrat — entgegengesetzt dem Oxalat — mit verdünnten Lösungen von Calciumsalzen keinen Niederschlag gibt, jedoch die Dissoziation der Ca-Salze aufhebt. Hieraus kann geschlossen werden, daß die Ca-Salze des Plasmas durch Citrat nicht gefällt werden, sondern — wenigstens zum Teil — in nichtionisierter Form (als Komplexsalze) gelöst bleiben.

Auch Provermann und Brull (57) fanden eine Abnahme des Serum-Ca nach Injektion von 0,5 g Natriumcitrat/kg, während die Ca-Ausscheidung im Harn vermehrt war.

Das geringe Absinken des Ca bei unseren Versuchen ist auf die kleine von uns verwandten Dosis (ca. 0,01 g pro kg) zurückzuführen.

Natriumoxalat.

Einen Tier von 2550 g Gewicht wurde 1 ccm einer 1%igen Natriumoxalatlösung intravenös injiziert.

	I	II	III	IV	V
Mg in mg %	3,0	3,5	4,0	3,5	3,0
Ca in mg %	13,0	12,8	12,4	12,4	15,3

I. Nüchternwert
II. 30 Minuten nach der Injektion
III. 3 Stunden nach der Injektion
IV. 9 Stunden nach der Injektion
V. 19 Stunden nach der Injektion

Auch in diesem Fall zeigten wie beim Natriumcitrat beide Kationen ein entgegengesetztes Verhalten; das Maximum für Mg-Anstieg und Ca-Abfall fanden wir nach 3 Stunden; während dann Ca zwischen der 9. und 19. Stunde beträchtlich anstieg, fiel Mg in dieser Zeit allmählich zur Norm ab.

Die Verringerung des Ca ist verständlich, da ein Calcium fällendes Salz injiziert wurde. Auch T s a i (58) fand einen Abfall des Ca beim Hund nach Injektion von Natriumoxalat. Den Anstieg des Mg im Serum könnte man als Entgiftungsvorgang auffassen, da es möglich ist, wie S t a r k e n s t e i n (59) zeigen konnte, die Giftwirkung Calcium fällender Anionen durch Injektion von Mg-Salzen aufzuheben. Dieser therapeutische Erfolg sowie unsere nach Injektion von Natriumcitrat bzw. Natriumoxalat erhobenen Befunde sprechen dafür, daß sich Mg und Ca zum Teil im Organismus funktionell im Sinne eines Synergismus vertreten können, indem Ca-Verlust des Blutes durch Zunahme des Mg ausgeglichen wird.

Natriumphosphat.

Intravenöse Injektion von 20 ccm einer 5%igen Lösung von NaH_2PO_4 bei einem 1940 g schweren Kaninchen

	I	II	III	IV	V
Mg in mg %	3,0	3,0	3,5	3,5	4,5
Ca in mg %	12,5	8,6	11,0	11,5	12,5

I. Nüchternwert
II. 2 Stunden nach der Injektion
III. 6 Stunden nach der Injektion
IV. 12 Stunden nach der Injektion
V. 18 Stunden nach der Injektion

Auch nach Injektion der ebenfalls Calcium fällenden Phosphorsäure kommt es somit zu einem Abfall des Ca-Spiegels im Serum 2 Stunden nach der Injektion, der im Verlauf von weiteren 4 Stunden von einem Anstieg des Mg-Wertes gefolgt wird. Dies spricht ebenfalls dafür, daß möglicherweise durch Mg die fehlenden Ca-Ionen ersetzt werden. Wir können somit wohl die Vermehrung der Mg-Ionen als einen Entgiftungsvorgang des Organismus im Sinne der bereits bei anderen Calcium fällenden Säuren angeführten Versuche Starkensteins (59) auffassen.

Strychnin.

Ein Tier von 2770 g Gewicht erhielt subkutan 0,01 mg Strychnin injiziert. Vergiftungserscheinungen traten nicht auf.

	I	II	III
Mg in mg %	3,0	4,0	3,5
Ca in mg %	12,0	15,4	15,4

I. Nüchternwert
II. 2 Stunden nach der Injektion
III. 6 Stunden nach der Injektion

Sowohl der Ca- wie auch der Mg-Gehalt des Serums stiegen innerhalb von 2 Stunden an. Hierbei dauerte der Anstieg des Ca-Wertes länger als der des Mg-Wertes. Möglicherweise steht der beobachtete Einfluß des Strychnins auf den Ca- und den Mg-Stoffwechsel in einem Zusammenhang mit dem Befunde von Underhill und Wood (60), wonach die durch genügend große Dosen Strychnin hervorgerufenen Krämpfe durch vorherige Verabfolgung von Magnesiumsalzen verhindert werden können. Ebenso konnte Scremin (61) zeigen, daß durch Injektion von Mg- und Ca-Salzen das Eintreten von Strychninkrämpfen verhindert werden konnte. Vielleicht greift das Mg ähnlich einem Hypnoticum am Zentralnervensystem an, wo es eine narkotische Wirkung entfaltet, oder man könnte annehmen, daß ein dem Mg-Stoffwechsel regulierendes Zentrum, sei es im Gehirn oder, wie bereits vermutet, in den Epithelkörperchen, durch Strychnin erregt wird und dadurch der Ionenbestand des Blutes geändert wird.

Zusammenfassung.

Es wird die Beeinflussung des Mg-Stoffwechsels durch einige Hormone, durch Vitamin D, Calcium fällende Säuren und durch ein krampferregendes Gift untersucht.

Intravenöse Zufuhr von **Epithelkörperchenhormon** führte zu einer Vermehrung der Ca- und Mg-Ionen im Serum. Es wird vermutet, daß die Parathyreoidea nicht nur den Ca-, sondern auch den Mg-Stoffwechsel steuert.

Epiphysenhormon bewirkte ebenfalls ein Ansteigen des Ca- und ganz besonders des Mg-Spiegels im Serum.

Thyroxinzufuhr bewirkte einen leichten Anstieg des Ca-Wertes im Serum. Der Mg-Stoffwechsel wurde nicht beeinflußt.

Verabreichung von **Vitamin D** führte nach viertägiger Zufuhr zu einer Erhöhung der Ca- und Mg-Werte im Serum. Besonders hoch war der Anstieg des Mg-Wertes 4 Tage nach Absetzen des Mittels, woraus gefolgert wurde, daß sich die Nachwirkung des Vitamins D besonders auf den Mg-Stoffwechsel erstreckt.

Calcium fällende Säuren, in Form ihrer Natriumsalze verabreicht als Natriumcitrat, Natriumoxalat und Natriumphosphat, bewirkten eine Vermehrung der Mg- bei gleichzeitiger Verminderung der Ca-Ionen im Serum.

Injektion von **Strychnin** führte zu einem Anstieg der Mg- und Ca-Werte im Serum.

Die erhaltenen Befunde wurden mit den in der Literatur mitgeteilten Angaben verglichen. Außerdem wurde versucht, die gewonnenen Ergebnisse zu deuten.

Lebenslauf.

Ich bin am 2. Oktober 1904 als Sohn des verstorbenen kaufmännischen Direktors Albert Leuthier zu Dresden geboren. Das Reifezeugnis erwarb ich auf dem Gymnasium zum Heiligen Kreuz zu Dresden, studierte dann 10 Semester Medizin an den Universitäten Leipzig, Kiel, Breslau, Wien und Rostock. Das Physikum legte ich 1928 in Kiel, das Staatsexamen 1931 in Rostock ab.

Herrn Professor Dr. E. K e e s e r bin ich für Überlassung des Themas sowie für manche wertvolle Anregung zu großem Dank verpflichtet. Dem Herrn Assistenten sowie den Angestellten des Instituts spreche ich ebenfalls an dieser Stelle meinen besten Dank aus.

Literatur

1. Javillier, Bull. de la Soc. de Chim. Biol. **12,** 709, 1930.
2. Heubner, in Hdb. d. norm. u. pathol. Phys. **16,2,** 1499, 1931.
3. Heubner, in Hdb. d. norm. u. pathol. Phys. **16,2,** 1463, 1931.
4. Rona, Prakt. d. physiol. Chemie II. Teil 277, 1929.
5. Delbet und Breteau, Bull. Acad. Méd. **103,** 256, 1930.
6. Pavia, Riv. Clin. pediatr. **26,** 700, 1928, ref. Ber. d. ges. Physiol. **48,** 794, 1929.
7. Weil, C. r. Soc. Biol. **88,** 732, 1923.
8. Cohen, Quart. journ. of med. **20,** 173, 1927.
9. Watchorn, Quart. journ. of med. 18, 288, 1925.
10. Guillaumin, Progrès méd. I, 97, 1931.
11. Kallinikowa, Russk. fiziol. Z. **13,** 602, 1930, ref. Ber. d. ges. Physiol. **57,** 613, 1931.
12. La Barre u. Hartog, C. r. Soc. Biol. **105,** 39, 1930.
13. Wodon, C. r. Soc. Biol. **103,** 930, 1930.
14. Popow, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **151,** 161, 1930.
15. Scaffide, Riv. Pat. sper. **5,** 371, 1930, ref. Ber. d. ges. Physiol. **57,** 450, 1931.
16. Simon, Arch. Farmacol. sper. **47,** 154, 1929, ref. Ber. d. ges. Physiol. **55,** 406, 1930.
17. Trendelenburg, Grundlagen der Arzneiverordnung, 107, 1929.
18. Wiki, Schweiz. med. Wschr. I, 337, 1929.
19. Lieben, Arch. f. experm. Path. u. Pharmak. **37,** 217, 1929.
20. Amorosi, Klin. Wschr. II, 1449, 1930.
21. Lebdusca, C. r. Soc. Biol. **103,** 364, 366, 1930.
22. Surmont u. Dumont, C. r. Soc. Biol. **104,** 565, 1930.
23. La Barre u. Wodon, C. r. Soc. Biol. **104,** 111, 1930.
24. Majeda, Fol. endocrin. jap. **5,** dtsch. Zusammenfassung 103, 1930.
25. Barbour u. Winter, Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. a. Med. **25,** 582, 1928.
26. Pribyl, Arch. f. experm. Path. u. Pharm. **160,** 255, 1931.
27. Delbet u. Palios, C. r. Soc Biol. **99,** 390, 1928.
28. Wenner, Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. a. Med. **23,** 432, 1926.
29. Luckhardt, Waud u. Brannon, Americ. journ of physiol. **76,** 228, 1926.
30. Vgl. auch Marchi, Scritti biol. **5,** 295, 1930, ref. Ber d. ges. Physiol. **58,** 682, 1931.
31. Delbet u. Palios, Bull. Assoc. franc. pour l'étude de cancer **17,** 315, 1928.
32. Cervinca, C. r. Soc. Biol. **102,** 262, 1929.
33. Zajceva, Izv. naucn. Inst. Lesgafta **15,** 137, 1929, ref. Ber. d. ges. Physiol. **57,** 567, 1931.
34. Garner, J agricult. Res. **40,** 145, 1930.
35. Bečka, Z. exper. Med. **67,** 253, 19 9.
36. Höber, in Hdb. d. exp Pharmak. III. 256, 1927.
37. Rozen u. Perussé, Amer. J. Physiol. **91,** 298, 1929.
38. di Macco, Riv. Pat. sper. **4,** 97, 1929, ref. Ber. d. ges. Physiol. **52,** 171, 1930
39. Meltzer u Auer, Americ Journ. of Physiol., Bd. 21, 1908.
40. Koeppen, Arch. f. exp. Pathol. u Pharm. **154,** 128, 1930.
41. Syollema, Acta Brevia Nurlandica Vol I No. 1, (dtsch).
42. György, Hdb d. norm. u. pathol. Phys. **16,2,** 1582, 1931.
43. Cabitto, Rass. Clin. **29,** 57, 1930, ref. Ber. d. ges. Physiol. **59,** 818, 1931.

44. Bečka, Biochem. Z. **233**, 118, 1931.
45. Siehe Rona, Prakt. d. physiol. Chem. II, 271.
46. Nothmann, Klin. Wschr. Jg. 8, 1068, 1929.
47. v. Beznak, Biochem. Z. **236**, 362, 1931.
48. Herxheimer, Med. Welt, 5. Jg., 7, 1931.
49. Scholz, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **159**, 233, 1931.
50. Schittenhelm u. Eisler, Z. f. exp. Med. **61**, 239, 1928.
51. Lasch, Klin. Wschr. 2148, 1928.
52. Heubner, in Hdb. d. norm. u. pathol. Phys. **16,2**, 1462, 1931
53. Thacker, Americ. I. Physiol. **93**, 692, 1930.
54. Demole u. Fromherz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **146**, 347, 1929.
55. Frazetto, Scritti biol. **5**, 491, 1930, ref. Ber. d. ges. Physiol. **57**, 734, 1931.
56. v. Miculicz u. Keeser, Z. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie **93**, 690, 1928.
57. Provermann u. Brull, Bull Soc. Chim. biol. 12, 1151, 1930.
58. Tsai, Chin. I. Physiol. **4**, 273, 1930, ref. Ber. d. ges. Physiol. **59**, 110, 1931.
59. Starkenstein, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. **77**, 45, 1914.
60. Underhill u. Wood, I. of Pharmacol. **36**, 129, 1929.
61. Scremin, Arch. intern. de Pharmacodynamie **36**, 73, 1929, ref. Ber. d. ges. Physiol. **55**, 826, 1930.